

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/485, 9/70 | | A2 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/26780 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06369 | | (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 14. November 1997 (14.11.97) | | Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> | |
| (30) Prioritätsdaten: 196 52 188.2 16. Dezember 1996 (16.12.96) DE | | | |
| (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irrlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). | | | |
| (72) Erfinder; und | | | |
| (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): CREMER, Karsten [DE/DE]; Vorgebirgsstrasse 47, D-53119 Bonn (DE). LUESSEN, Henrik [DE/DE]; Tannenweg 31, D-56579 Rengsdorf (DE). | | | |
| (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE). | | | |
| (54) Title: FLAT MEDICAMENT PREPARATION FOR THE APPLICATION AND RELEASE OF BUPRENORPHINE OR A PHARMACOLOGICALLY COMPARABLE SUBSTANCE IN THE BUCCAL CAVITY, AND METHOD OF PRODUCING THE SAME | | | |
| (54) Bezeichnung: FLACHE ARZNEIZUBEREITUNG ZUR APPLIKATION UND FREISETZUNG VON BUPRENORPHIN ODER EINER PHARMAKOGNISCH VERGLEICHBAREN SUBSTANZ IN DER MUNDHÖHLE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG | | | |
| (57) Abstract | | | |
| The invention concerns a solid medicament preparation which can decompose in aqueous media and has a flat-, foil-, paper- or wafer-type presentation for the application and release of active substances in the buccal cavity. The invention is characterized in that it contains buprenorphine, an active substance which is pharmacologically comparable thereto, or a therapeutically suitable salt of buprenorphine or of the pharmacologically comparable active substance. | | | |
| (57) Zusammenfassung | | | |
| Eine feste, in wässrigen Medien zerfallsfähige Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buprenorphin, einem dem Buprenorphin pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Buprenorphins oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes. | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|-------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Flache Arzneizubereitung zur Applikation und Freisetzung von Buprenorphin oder einer pharmakologisch vergleichbaren Substanz in der Mundhöhle und Verfahren zu ihrer Herstellung

Vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneizubereitung zur Applikation von Buprenorphin oder pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen im Bereich der Mundhöhle bzw. der Mundschleimhaut. Sie betrifft insbesondere eine Zubereitung, die flach und als folien-, papier- oder oblatenartige Darreichungsform ausgestaltet ist.

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt, bei dem aufgrund homogenen Dicke, Dichte und Breite ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis besteht. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beschreibt DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial z.B. in Form eines Trennpapiers mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Vorzerteilung in Dosiereinheiten vom Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

Die Praktikabilität des flachen Formates im allgemeinen sowie die Vorteile bei der Herstellung der Darreichungsform und bei der Dosierung unter ihrer Anwendung wurden im Stand der Technik erkannt. Darüber hinaus lassen sich weitere Vorteile solcher Darreichungsformen ableiten, wie etwa die Bedruckbarkeit einer relativ großen Fläche auf der Arzneiform im Verhältnis zu ihrem Gewicht, womit die Einnahmesicherheit erhöht werden kann, wie auch die Möglichkeit der diskreten Einnahme, ohne daß Flüssigkeit zur Verfügung steht.

Trotz dieser klaren Vorteile haben sich solche Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Offensichtlich reicht für viele Hersteller von Pharmazeutika der Nutzen gegenüber konventionellen Darreichungsformen nicht aus, um Produkte dieser Art mit den gebräuchlichen Wirkstoffen zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben. Darüber hinaus können vorhandene Produktionsmaschinen und existierendes Know-how für diese neuartigen Produkte nicht genutzt werden; ein hoher Investitionsbedarf würde entstehen. Trotz der oben beschriebenen Vorteile von flächen- film- oder prierartigen Darreichungsformen ist der therapeutische und/oder wirtschaftliche Nutzen bei der Verabreichung von gängigen, auch peroral applizierbaren Wirkstoffen im Vergleich zu konventionellen Tabletten anscheinend nicht so groß, daß er die Kosten der Umstellung auf diese Darreichungsformen rechtfertigen würde.

Zu den Wirkstoffen, dies sich nur wenig für eine perorale Verabreichung eignen, zählt das in der Schmerztherapie seit Jahren erfolgreich eingesetzte Opiat Buprenorphin. Nach peroraler Applikation ist es kaum bioverfügbar, d. h. erscheint nur in einem sehr geringen

Ausmaß von wenigen Prozent der eingenommenen Dosis im Blutkreislauf (McQuay & Moore, in: Buprenorphine, Hrsg. Cowan & Lewis, New York 1995). Der Grund für die man gelnde Bioverfügbarkeit liegt vermutlich im weitgehen den Abbau der Substanz während der ersten Leberpassage nach der gastrointestinalen Resorption („First-pass Effekt“). Eine Möglichkeit, den First-pass-Effekt bei der oralen Verabreichung zu umgehen, besteht darin, den Wirkstoff bereits an der Mundschleimhaut zur Resorption zu bringen. Wirkstoff, welcher hier ins Blut übertritt, muß nicht als erstes das Pfortadersystem und damit in konzentrierter Form die den Wirkstoff metabolisierende Leber passieren, um in den zentralen Körperkreislauf zu gelangen. Voraussetzung für eine buccale oder sublinguale Applikation ist jedoch die ausreichende Permeabilität der oralen Mucosa für den Wirkstoff unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs ab. Da Buprenorphin in sehr geringen Dosen wirksam ist und außerdem die erforderlichen physikochemischen Charakteristika besitzt, ist die buccale oder sublinguale Applikation sehr attraktiv.

Tatsächlich befinden sich - zumindest in Deutschland - neben den injektablen Darreichungsformen keine peror alen, sondern nur sog. Sublingualtabletten mit Buprenorphin im Handel (Temgesic® sublingual). Diese Tabletten würdigen zwar - wenn auch vorwiegend durch die Einnahmeverordnung, denn nur diese, nicht die Tablette an sich, legt die sublinguale Gabe nahe - die Tatsache, daß eine sublinguale Applikation des Wirkstoffes der peroralen vorzuziehen ist; sie bieten jedoch ein für

den Anwendungszweck mit erheblichen Nachteilen behaftetes Vehikel. Hierzu gehört zunächst die nicht unbedeutliche Zerfallzeit, die bei gepreßten Tabletten selbst unter günstigen Voraussetzungen mindestens einige Minuten beträgt, bei den im Handel erhältlichen Buprenorphin-Tabletten in der Regel etwa 5 bis 10 Minuten. Für Patienten mit starken, akuten Schmerzen bedeutet diese Zerfallzeit eine unerwünschte Verzögerung des Wirkstoffeintritts, bei einer Substitutions- oder Entwöhnungstherapie dagegen eine zeitliche Belastung des medizinischen Personals, welches die bestimmungsgemäße Verwendung der Tabletten überwachen und eine mißbräuchliche Wiederentnahme der unzerfallenen Tabletten aus dem Mund verhindern muß. Weitere Nachteile der Tablette sind das Fremdkörpergefühl im Mund während der Zerfallzeit, aber auch die große Variabilität beim Ausmaß der sublingualen Absorption, die dadurch verursacht wird, daß der Wirkstoff beim oder nach dem Zerfall der Tablette überwiegend keinen direkten Kontakt zur Mundschleimhaut hat, sondern in den Speichel freigesetzt wird; der Speichel kann sich aber mehr und weniger zufällig über eine sehr variable Zeit in der Mundhöhle befinden, bevor er geschluckt wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Schaffung von Arzneizubereitungen auf der Basis von und mit den allgemeinen Vorteilen von flachen, film- oder papiertigen Wirkstoffträgern, welche durch die Kombination mit einem speziellen Wirkstoff noch zusätzliche therapeutische und/oder wirtschaftliche Vorteile gegenüber Arzneizubereitungen desselben Wirkstoffes auf der Basis konventioneller Darreichungsformen wie etwa Tabletten aufweist. Darüber hinaus ist es ebenso die Aufgabe der Erfindung, eine Applikationsform für Buprenor-

phin bereitzustellen, die den Wirkstoff in der Mundhöhle freisetzt, ohne die im Stand der Technik beschriebenen Nachteile zu besitzen.

Die Aufgabe wird entsprechend den Merkmalen des Anspruchs dadurch gelöst, daß eine Arzneizubereitung auf der Basis eines flächigen, folien-, papier- oder oblatenartigen Wirkstoffträgers bereitgestellt wird, welche als Wirkstoff Buprenorphin bzw. eines seiner therapeutisch geeigneten Salze oder eine therapeutisch vergleichbare Wirksubstanz enthält. Eine Arzneizubereitung nach Anspruch 1 ist, wie im folgenden dargelegt werden soll, einer konventionellen Darreichungsform zur Verabreichung von Buprenorphin sowohl unter wirtschaftlichen als auch unter therapeutischen Gesichtspunkten weit überlegen und eignet sich insbesondere einerseits zur Analgesie bei starken Schmerzzuständen, andererseits zur Therapie der Opiat oder Cocainabhängigkeit im Sinne einer Substitutionstherapie oder eines Entwöhnungsprogrammes.

Die Arzneizubereitung nach Anspruch 1 kann bei der Applikation direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebracht werden. Durch die flächige Ausgestaltung befindet sich sofort nach der Applikation etwa die Hälfte der ohnehin großen Oberfläche der Darreichungsform unmittelbar auf der Mucosa. Das freigesetzte Buprenorphin findet also für den Eintritt in den Körper zwei besonders günstige Faktoren vor, nämlich eine kurze Diffusionsstrecke und eine große Diffusionsfläche. Hierdurch wird der Anteil an Buprenorphin herabgesetzt, der verschluckt wird, was bei vielen anderen Wirkstoffen nicht sonderlich problematisch wäre. Bei Buprenorphin jedoch ist das Verschlucken von Wirkstoff möglichst zu vermeiden.

den oder herabzusetzen, da verschlucktes Buprenorphin aus den dargelegten Gründen unwirksam bleibt. Bereits bei der einfachsten erfindungsgemäßen Ausgestaltung und mit einer Zerfallzeit von wenigen Minuten nach Applikation oder nach dem Einbringen in wässrige Medien wird sich daher die Überlegenheit eines buprenorphinhaltigen Films gegenüber einer buprenorphinhaltigen Tablette zeigen.

Ein verbesserter Kontakt der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung mit der Mundschleimhaut lässt sich durch die Auswahl der Hilfsstoffe herbeiführen. Von bestimmten pharmazeutisch gebräuchlichen, oral applizierbaren Hilfsstoffen ist bekannt, daß sie schleimhauthaftende Eigenschaften besitzen. Beispiele für solche mucoadhäiven Substanzen sind Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose, Tragant, Alginsäure, Gelatine, Hydroxymethylcellulose, Methylcellulose und Gummi Arabicum. Darüber hinaus ist von verschiedenen nicht mucoadhäiven Stoffen bekannt, daß sie in bestimmten Mischungsverhältnissen ebenfalls mucoadhäusive Eigenschaften ausbilden. Ein Beispiel für ein solches Gemisch ist Glycerinmonooleat/ Wasser im Verhältnis 84:16 (Engström et. al., Pharm. Tech. Eur. 7 [1995], Nr. 2, S. 14-17).

Im Falle der Verwendung mucoadhäsiver Hilfsstoffe ist ein zwei- oder mehrschichtiger Aufbau der Darreichungsform der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung zu bevorzugen. Hierbei kann vermieden werden, daß die Zubereitung verschiedene Schleimhautpartien miteinander verklebt, was zu erheblichen Mißempfindungen bei der Anwendung führen würde. Außerdem ist in einem solchen Fall ein Aufbau zu bevorzugen, dessen nicht mucoadhärente Schicht eine relativ geringere Permeabilität gegen-

über dem Wirkstoff als die mucoadhäsive Schicht besitzt. Hierdurch kann vermieden werden, daß durch die Freisetzung in den Speichel der Mundhöhle statt zur Schleimhaut Wirkstoffverluste eintreten.

Erfindungsgemäße Arzneizubereitungen sind auch solche, die neben dem Wirkstoff Buprenorphin oder einem diesem pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff noch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten. Eine solche Zubereitung kann in mehrfacher Hinsicht vorteilhaft sein. Zum einen ist es eine anerkannte Methode zur Behandlung mehrerer gleichzeitig auftretender Symptome oder Zustände, eine fixe Wirkstoffkombination in einem Medikament zu verabreichen. Hierzu lassen sich beliebige, therapeutisch sinnvolle Wirkstoffe in die erfindungsgemäße Zubereitung einarbeiten. Zum anderen ist die erfindungsgemäße Kombination eines Opiatwirkstoffes mit einer anderen Substanz, welche die spezifischen Risiken einer Opiatverabreichung reduzieren kann, besonders sinnvoll und vorteilhaft. So lassen sich beispielsweise - gegebenenfalls partielle- Opiatantagonisten wie etwa Nalbuphin, Naloxon oder Naltrexon mit dem Opiatwirkstoff kombinieren, was zur Folge hat, daß die Sucht- bzw. Gewöhnungsgefahr durch die wiederholte Verabreichung der Zubereitung dadurch verringert wird, daß sich die Dosis nicht steigern läßt, ohne gleichzeitig eine Steigerung des antagonistischen Effektes in Kauf zu nehmen. Von der Wahl eines geeigneten Antagonisten sowie des Dosisverhältnisses in der Zubereitung wird der Erfolg dieser Strategie abhängen.

Wenn auch Buprenorphin - gegebenenfalls in Form eines seiner therapeutisch akzeptablen Salze - der am meisten bevorzugte Wirkstoff ist, betrifft die Erfindung auch

solche Wirkstoffe, die dem Buprenorphin pharmakologisch ähnlich oder vergleichbar sind, da die beschriebenen Vorteile der Erfindung, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaße, auch hier zum Tragen kommen können. Insbesondere sind weitere geeignete Wirkstoffe, die hier auch als "pharmakologisch ähnlich oder vergleichbar" bezeichnet sind, solche, die den Opiaten oder Opioiden zuzurechnen sind, da viele von ihnen nicht nur pharmakodynamisch, sondern auch pharmakokinetische Ähnlichkeiten mit Buprenorphin aufweisen, also eine relativ niedrige Dosis, eine gute Membrangängigkeit und einen hohen First-Pass-Effekt. Insbesondere bevorzugt sind Morphin- oder Dihydromorphinderivate sowie Substanzen aus der Methadon und aus der Fentanylgruppe.

Um einer mißbräuchlichen oder nicht bestimmungsgemäßen Anwendung keinen Vorschub zu leisten, wird die erfindungsgemäße Arzneizubereitung in der Regel dosisweise vorzerteilt und voneinander separiert in einer geeigneten Verpackung vorliegen, so daß zur Entnahme einer Dosiseinheit jeweils nur diese entnehmbar gemacht wird, wie etwa im Falle einer Blisterpackung, in welcher jede Dosiseinheit in einem Tiefziehnapf einzeln eingesiegelt ist. Im Rahmen von Programmen zur Behandlung der Opiat- oder Cocainabhängigkeit kann es jedoch auch sinnvoll sein, z. B. den betreuenden Ärzten die Zubereitung in Form von Verpackungseinheiten anzubieten, in denen sie als unzerteiltes blatt- oder bandförmiges Material vorliegt, von welchem sich die Dosiseinheiten zum Zwecke der Applikation abteilen lassen. Dies erleichtert eine Massenapplikation und gibt den verabreichenden Ärzten die Möglichkeit, unterschiedliche Dosiseinheiten je nach Dosisbedarf aus ein und demselben Material abzuteilen.

Da von der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung ein gegenüber bekannten Zubereitungen erhöhtes Ausmaß der Bioverfügbarkeit zu erwarten ist, muß die Dosierung gegebenenfalls angepaßt werden. Im Falle des Buprenorphins wird die analgetische Einzeldosis bei 0,1 bis 1 mg liegen, in der Suchttherapie bzw. Substitutionstherapie jedoch möglicherweise deutlich höher.

Die Herstellung der Arzneizubereitung erfolgt erfindungsgemäß in mehreren Schritten. Zur Herstellung des bahnförmigen Ausgangsmaterials, aus dem zuletzt entweder die Einzeldosen oder aber ganze Verpackungseinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden, sind zwei grundlegende Verfahrensvarianten geeignet. Die erste Gruppe von Verfahren umfaßt jene, bei denen mit wässrigen bzw. lösemittelhaltigen Flüssigkeiten teilweise höherer Viskoität ein Band oder eine Prozessfolie gleichmäßig beschichtet und anschließend einem Trocknungsprozeß unterworfen wird. Hierzu wird zunächst die Beschichtungsmasse hergestellt, wozu mindestens ein wasserlösliches, zur Filmbildung befähigtes Polymer, der oder die Wirkstoffe und eine geeignete, verdampfbare Flüssigkeit innig gemischt werden müssen. Bedarfweise können weitere Hilfsstoffe wie zerfallmodifizierende Polymere, Weichmacher, Füllstoffe, texturvermittelnde Substanzen, Pigmente, Farbstoffe, Geschmackskorrigenten, Löslichkeitsvermittler, Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, Glättungsmittel, Mattierungsmittel, Zerfallbeschleuniger etc. eingearbeitet werden. Alternativ läßt sich das bahnförmige Ausgangsmaterial durch thermoplastische Formung, d. h. ohne Zuhilfenahme von Flüssigkeiten herstellen. Hierzu gehören alle Hot-Melt-Beschichtungs- und alle Extrusionsverfahren. Eine Voraussetzung ist in diesem Fall, daß das zur Filmbildung

befähigte Polymer oder Polymerge misch thermoplastisch formbar ist. Die erforderlichen Zutaten werden gemischt und unter Einwirkung von Druck und/oder Wärme durch Extrudieren, Blasen oder durch Beschichten von Bändern oder Folien geformt und nach dem Erstarren der weiteren Verarbeitung zugeführt. Für die Herstellung von erfindungsgemäßen Zubereitungen mit mehrschichtigem Aufbau eignen sich entsprechend modifizierte Verfahren, wobei es unerheblich ist, ob mehrere bahnförmige Materialien gleichzeitig oder nacheinander hergestellt und zusammengefügt werden.

A N S P R Ü C H E

1. Feste, in wässrigen Medien zerfallsfähige Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buprenorphin, einem dem Buprenorphin pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Buprenorphins oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.
2. Arzneizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch den Zusatz eines haftungsvermittelnden Hilfsstoffes oder Hilfsstoffgemisches mit bio- bzw. mucoadhäsiven Eigenschaften ausgerüstet ist.
3. Arzneizubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mehrschichtig aufgebaut ist, wobei mindestens eine Schicht bio- bzw. mucoadhäsive Eigenschaften besitzt.
4. Arzneizubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die nicht bio- bzw. mucoadhäsive Schicht eine im Vergleich zur bio- bzw. mucoadhäsiven Schicht geringere Permeabilität gegenüber dem Wirkstoff besitzt.
5. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.

6. Arzneizubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß weiterer Wirkstoff vorhanden ist, der geeignet ist, eine Abhängigkeit von Opiaten zu verhindern, abzumildern oder zu verzögern.

7 Arzneizubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß weiterer Wirkstoff zumindest partiell als Opiatantagonist agieren kann.

8. Arzneizubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie Nalbuphin, Naloxon oder Naltrexon enthält.

9. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie als unzerteiltes, blatt- oder bandförmiges Material vorliegt, von welchem sich Dosiseinheiten zum Zwecke der Applikation abteilen lassen.

10. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie dosisweise vorzerteilt vorliegt.

11. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Dosiseinheit einen Wirkstoffgehalt aufweist, der zur Analgesie geeignet ist.

12. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie pro Dosiseinheit einen Wirkstoffgehalt aufweist, der zur Opiat- oder Cocain-Substitutionstherapie geeignet ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, zur Filmbildung befähigten Polymer in einem geeigneten, hydrophilen Lösemittel, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer gelöster bzw. suspendierter Hilfsstoffe, gelöst wird, daß in einem zweiten Schritt die Lösung bzw. Suspension in einem kontinuierlichen Verfahren mit gleichmäßiger Dicke auf ein Band oder eine Prozeßfolie aufgetragen wird, wo sie in einem dritten Schritt vom Lösemittel weitgehend befreit wird, wodurch ein blatt- oder bandförmiges Ausgangsmaterial entsteht, aus dem im vierten Schritt die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden.

14. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt der oder die Wirkstoffe zusammen mit einem wasserlöslichen, thermoplastischen, zur Filmbildung befähigten Polymer, gegebenenfalls in Gegenwart weiterer Hilfsstoffe, unter Einwirkung von Wärme und/oder Druck zu einem blatt- oder bandförmigen Ausgangsmaterial ausgeformt wird, aus dem in einem zweiten Schritt die Dosis- oder Mehrdoseneinheiten durch Schneiden oder Stanzen abgeteilt werden.

15. Verfahren zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere gleichzeitig oder nacheinander hergestellte blatt- oder bandförmige Ausgangsmaterialien zu einem mehrschichtigen Material zusammengefügt werden, aus dem die Dosis oder Mehrdoseneinheiten abgeteilt werden.



| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/485, 9/70 | | A3 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/26780 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06369 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. November 1997 (14.11.97) | | (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | |
| (30) Prioritätsdaten: 196 52 188.2 16. Dezember 1996 (16.12.96) DE | | Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irrlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). | | (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 27. August 1998 (27.08.98) | |
| (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): CREMER, Karsten [DE/DE]; Vorgebirgsstrasse 47, D-53119 Bonn (DE). LUESSEN, Henrik [DE/DE]; Tannenweg 31, D-56579 Rengsdorf (DE). | | | |
| (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE). | | | |
| <p>(54) Title: FLAT MEDICAMENT PREPARATION FOR THE APPLICATION AND RELEASE OF BUPRENORPHINE OR A PHARMACOLOGICALLY COMPARABLE SUBSTANCE IN THE BUCCAL CAVITY, AND METHOD OF PRODUCING THE SAME</p> <p>(54) Bezeichnung: FLACHE ARZNEIZUBEREITUNG ZUR APPLIKATION UND FREISETZUNG VON BUPRENORPHIN ODER EINER PHARMAKOLOGISCH VERGLEICHBAREN SUBSTANZ IN DER MUNDHÖHLE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a solid medicament preparation which can decompose in aqueous media and has a flat-, foil-, paper- or wafer-type presentation for the application and release of active substances in the buccal cavity. The invention is characterized in that it contains buprenorphine, an active substance which is pharmacologically comparable thereto, or a therapeutically suitable salt of buprenorphine or of the pharmacologically comparable active substance.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Eine feste, in wässrigen Medien zerfallsfähige Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an Buprenorphin, einem dem Buprenorphin pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoff, oder einem therapeutisch geeigneten Salz des Buprenorphins oder des pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffes.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|-------------------------------------------------|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/06369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/485 A61K9/70

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y | EP 0 219 762 A (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH) 29 April 1987 see the whole document see column 7, line 11 - line 12 --- | 1-15 |
| Y | US 4 673 679 A (AUNGST ET AL.) 16 June 1987 see column 9; example 1 see claims 2-5 --- | 1-15 -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
| 8 July 1998 | 16/07/1998 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Benz, K |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06369

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | J.P. CASSIDY ET AL.: "controlled buccal delivery of buprenorphine" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 25, no. 1/2, 27 May 1993, AMSTERDAM (NL), pages 21-29, XP000361365 see page 22, column 1, paragraph 2 siehe Seite 23, Absatz "preparation of hydrogel discs" ----- | 1-15 |
| A | FR 2 514 642 A (SANDOZ SA) 22 April 1983 see page 4, line 22 - page 7, line 32 ----- | 1-3 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06369

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------|------------|------------------|
| EP 219762 | A 29-04-1987 | AU 6541786 | A | 05-05-1987 | |
| | | CA 1275046 | A | 09-10-1990 | |
| | | WO 8702241 | A | 23-04-1987 | |
| | | EP 0283474 | A | 28-09-1988 | |
| | | JP 63501794 | T | 21-07-1988 | |
| | | US 4849246 | A | 18-07-1989 | |
| US 4673679 | A 16-06-1987 | EP 0250796 | A | 07-01-1988 | |
| | | JP 62277324 | A | 02-12-1987 | |
| FR 2514642 | A 22-04-1983 | CH 653550 | A | 15-01-1986 | |
| | | DE 3237945 | A | 05-05-1983 | |
| | | GB 2108841 | A, B | 25-05-1983 | |
| | | JP 58079916 | A | 13-05-1983 | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: nationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/06369

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/485 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Y | EP 0 219 762 A (DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH) 29.April 1987 siehe das ganze Dokument siehe Spalte 7, Zeile 11 - Zeile 12 --- | 1-15 |
| Y | US 4 673 679 A (AUNGST ET AL.) 16.Juni 1987 siehe Spalte 9; Beispiel 1 siehe Ansprüche 2-5 --- | 1-15 -/- |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 8.Juli 1998 | 16/07/1998 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteter Benz, K |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| | |
|-----------------|------------------------------|
| In | internationales Aktenzeichen |
| PCT/EP 97/06369 | |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| A | J.P. CASSIDY ET AL.: "controlled buccal delivery of buprenorphine" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, Bd. 25, Nr. 1/2, 27. Mai 1993, AMSTERDAM (NL), Seiten 21-29, XP000361365 siehe Seite 22, Spalte 1, Absatz 2 siehe Seite 23, Absatz "preparation of hydrogel discs" --- | 1-15 |
| A | FR 2 514 642 A (SANDOZ SA) 22. April 1983 siehe Seite 4, Zeile 22 - Seite 7, Zeile 32 ----- | 1-3 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

| | |
|-----------------|-----------------------|
| Int | tionales Aktenzeichen |
| PCT/EP 97/06369 | |

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|-------------------------------------------------|---|----------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------|
| EP 219762 | A | 29-04-1987 | AU | 6541786 A | 05-05-1987 |
| | | | CA | 1275046 A | 09-10-1990 |
| | | | WO | 8702241 A | 23-04-1987 |
| | | | EP | 0283474 A | 28-09-1988 |
| | | | JP | 63501794 T | 21-07-1988 |
| | | | US | 4849246 A | 18-07-1989 |
| US 4673679 | A | 16-06-1987 | EP | 0250796 A | 07-01-1988 |
| | | | JP | 62277324 A | 02-12-1987 |
| FR 2514642 | A | 22-04-1983 | CH | 653550 A | 15-01-1986 |
| | | | DE | 3237945 A | 05-05-1983 |
| | | | GB | 2108841 A, B | 25-05-1983 |
| | | | JP | 58079916 A | 13-05-1983 |